

· 论著 ·

替勃龙联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效

王荣¹ 马江卫²

¹陕西省榆林市第一医院内分泌科 719000; ²陕西省榆林市第一医院骨一科 719000

通信作者:马江卫, Email: mjw75@163.com

【摘要】 目的 观察替勃龙联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)患者的临床疗效。**方法** 回顾性分析2014年1月至2017年1月陕西省榆林市第一医院就诊的PMOP患者120例,采用随机数字表法随机分为替勃龙联合唑来膦酸治疗组(A组),替勃龙治疗组(B组)及唑来膦酸治疗组(C组),每组40例。A组予以唑来膦酸5 mg静脉滴注,每年1次,联合替勃龙2.5 mg qd,1年后替勃龙减至维持量1.25 mg qd,总疗程2年;B组予以替勃龙2.5 mg qd,1年后减至维持量1.25 mg qd,总疗程2年;C组予以唑来膦酸5 mg静脉滴注,每年1次,总疗程2年。各组均于治疗第0、3、6、12、24个月进行视觉模拟评分(VAS)及血清I型胶原原N-端前肽(P1NP)及血清I型胶原羧基末端肽片段(β -CTX)的测定;于治疗第0、6、12、24个月测定25羟维生素D(25OHD)、雌激素及卵泡刺激素(FSH);于治疗第0、12、24个月采用双能X线吸收法测定腰椎1~4(L₁₋₄)及右侧股骨颈骨密度;并监测药物不良反应事件的发生率。**结果** 治疗第3、6、12、24个月A组及C组临床疼痛症状有效缓解,VAS较治疗前明显降低($F=66.236, 104.766, P$ 均 <0.05),B组VAS无显著变化。治疗第6、12、24个月3组P1NP、 β -CTX及25OHD水平较治疗前均得到明显改善($F=14.291 \sim 65.044, P$ 均 <0.05);治疗第6、12、24个月A组P1NP、 β -CTX水平降低优于其他两组($F=3.517 \sim 110.317, P$ 均 <0.05),且在治疗第3个月仅A组 β -CTX水平显著改善($F=36.584, P<0.05$)。治疗第12、24个月3组L₁₋₄及右侧股骨颈骨密度值较治疗前均明显增加($F=13.455 \sim 77.341, P$ 均 <0.05);治疗第24个月A组L₁₋₄及右侧股骨颈骨密度值增加优于其他两组($F=13.958, 10.759, P$ 均 <0.05);与同组治疗12个月相比,A组治疗24个月后L₁₋₄及右侧股骨颈骨密度进一步增加($F=48.450, 77.314, P$ 均 <0.05)。A组及B组在治疗后绝经相关症状显著改善,FSH水平降低($F=43.097, 52.818, P$ 均 <0.05),但雌激素水平无明显变化。A组轻微的药物不良反应发生率高于其他两组($\chi^2=25.048, P<0.05$),但无严重的药物不良反应事件发生。**结论** 替勃龙联合唑来膦酸治疗PMOP临床疗效显著,安全性高。

【关键词】 替勃龙;唑来膦酸;绝经后骨质疏松;骨转换标志物;骨密度

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.002

Clinical effect of tibolone combined with zoledronic acid in the treatment of patients with postmenopausal osteoporosis Wang Rong¹, Ma Jiangwei². ¹Department of Endocrinology, The First Hospital of Yulin City, Shanxi Province, Yulin 719000, China; ²Department of Orthopedics, The First Hospital of Yulin City, Shanxi Province, Yulin 719000, China

Corresponding author: Ma Jiangwei, Email: mjw75@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of tibolone combined with zoledronic acid in the treatment of patients with postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** A total of 120 cases of PMOP were collected from the First Hospital of Yulin City in Shanxi province from January 2014 to January 2017, and were randomly divided into tibolone combined with zoledronic acid therapy group (group A), tibolone therapy group (group B) and zoledronic acid group (group C), with 40 cases in each group, using the random number table method. Group A was treated with zoledronic acid 5 mg intravenous infusion once a year in combination with tibolone 2.5 mg qd, after 1 year tibolone was reduced to a maintenance dose of 1.25 mg qd for a total course of 2 years. Group B was received tibolone 2.5 mg qd alone, which was re-

duced to 1.25 mg qd after 1 year treatment, for a total course of 2 years. Group C was given zoledronic acid 5 mg intravenous infusion alone once a year for a total course of 2 years. The visual analogue scale (VAS), procollagen type 1 N-terminal peptide (P1NP), β cross-linked C-telopeptide of type 1 collagen (β -CTX) were detected at the 0, 3th, 6th, 12th, 24th month. 25-hydroxy-vitamin D (25OHD), estrogen and follicle stimulating hormone (FSH) were detected at the 0, 6th, 12th, 24th month. The bone mineral density of lumbar vertebra 1-4 (L_{1-4}) and right femoral neck were determined by dual-energy X-ray absorption method at 0, 12th and 24th month. The incidence of drug side effects was supervised. **Results** At the 3th, 6th, 12th, 24th month after treatment, the clinical pain symptom was effectively relieved and the VAS was significantly reduced ($F=66.236, 104.766$, all $P<0.05$) in both group A and C, however, there was no significant change of VAS in group B. At the 6th, 12th, 24th month after treatment, the levels of P1NP, β -CTX and 25OHD were significantly improved ($F=14.291-65.044$, all $P<0.05$) in all groups. At the 6th, 12th, 24th month after treatment, the decrease of P1NP and β -CTX in group A were much significant than those in other two groups ($F=3.517-110.317$, all $P<0.05$). The β -CTX level in group A was significantly improved at the 3th month after treatment ($F=36.584, P<0.05$). At the 12th, 24th month after treatment, bone mineral density of L_{1-4} and right femoral neck were increased ($F=13.455-77.341$, all $P<0.05$) in three groups. At the 24th month after treatment, bone mineral density of the L_{1-4} and right femoral neck of group A was better than that in other two groups ($F=13.958, 10.759$, all $P<0.05$). Compared with the same group at the 12th month after treatment, bone mineral density of the L_{1-4} and right femoral neck in group A was furtherly increased at the 24th month after treatment ($F=48.450, 77.314$, all $P<0.05$). After treatment, in group A and group B, the postmenopausal symptoms were significantly relieved and the FSH levels were significantly reduced ($F=43.097, 52.818$, all $P<0.05$), but there was no significant effect on estrogen level. The incidence of mild drug side effects in group A was higher than that in the other two groups ($\chi^2=25.048, P<0.05$), but the severe drug side effects were rarely observed. **Conclusion** The treatment of tibolone combined with zoledronic acid in patient with PMOP shows significant clinical effects and higher safety.

【Key words】 Tibolone; Zoledronic acid; Postmenopausal osteoporosis; Bone turnover makers; Bone mineral density

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.002

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 属于原发性骨质疏松症, 通常发生在女性绝经后 5~10 年内, 主要是由于绝经后雌激素水平降低导致。其临床常表现为腰背疼痛, 身高缩短、驼背, 甚至发生脆性骨折。调查显示, 女性一生发生骨质疏松性骨折的危险性高于乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的总和^[1-2]。骨折导致患者致残率和死亡率增加。随着我国社会老龄化问题的日趋严重, PMOP 将成为危害中老年女性健康和生活质量的主要疾病之一。本研究采用替勃龙联合唑来膦酸治疗 PMOP, 通过观察并比较治疗前、后患者临床症状改善情况、骨转换标志物 (BTMs) 的变化、骨密度的改善、性激素的变化以及药物不良反应, 为临床 PMOP 的抗骨质疏松症药物联合治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月-2017 年 1 月在陕西省榆林市第一医院就诊的 PMOP 患者 120 例,

采用随机数字表法随机分为 3 组, 替勃龙联合唑来膦酸治疗组 (A 组)、替勃龙治疗组 (B 组) 及唑来膦酸治疗组 (C 组), 每组 40 例。PMOP 的诊断标准为自然绝经后女性且经双能 X 线吸收检测法测定中轴骨骨密度值降低 ≥ 2.5 个标准差。纳入标准: (1) 自然停经 ≥ 12 个月, 年龄 45~60 岁, 所有患者均伴有不同程度绝经相关症状如潮热、多汗、睡眠障碍、情绪障碍等。 (2) 经双能 X 线吸收检测法检测腰椎 1~4 (L_{1-4}) 及右侧股骨颈骨密度值, 至少一处测量 T 值低于 -2.5。 (3) 治疗前 6 个月未使用性激素及抗骨质疏松症药物治疗。排除标准: (1) 继发性骨质疏松症患者。 (2) 存在激素使用的禁忌证如确诊或怀疑雌激素依赖性恶性肿瘤、不明原因阴道出血及血栓性疾病等。 (3) 严重的器质性或精神性疾病、严重的肝肾功能不全、恶性肿瘤。 (4) 不能完成随访或认知功能障碍者。本研究已通过榆林市第一医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署治疗知

情同意书。

1.2 研究方法 所有 PMOP 患者均常规口服碳酸钙 D₃ 片 600 mg qd 及骨化三醇 0.25 μg qd 作为基础治疗。A 组予以替勃龙联合唑来膦酸治疗, B 组及 C 组分别予以替勃龙及唑来膦酸治疗。其中替勃龙 2.5 mg qd, 1 年后减至维持量 1.25 mg qd, 总疗程 2 年, 唑来膦酸 5 mg 静脉滴注, 每次滴注时间 > 15 min, 每年 1 次, 总疗程 2 年。A 组及 C 组均在静脉滴注唑来膦酸当日予以塞来昔布 0.2 mg 预防唑来膦酸药物不良反应。每 6 个月检测肝肾功能、行乳腺及妇科超声, 每年行下肢静脉超声。

各组均于治疗第 0、3、6、12、24 个月进行视觉模拟评分 (VAS) 测定, 纸面上 10 cm 横线, 从 0 分无痛到 10 分剧痛, 疼痛感逐级加深, 从而评估患者治疗前、后临床症状缓解情况。于治疗第 0、3、6、12、24 个月采用 ELISA 法测定空腹状态下 BTMs 如 I 型原胶原 N-端前肽 (PINP) 及血清 I 型胶原羧基末端肽片段 (β-CTX)。于治疗第 0、12、24 个月采用美国 Hologic 双能 X 线吸收检测机测定骨密度, L₁₋₄ 及右侧股骨颈骨密度变异系数分别为 1.25% 和 2.32%, 所有骨密度测定均由同 1 名影像科医师完成。于治疗第 0、6、12、24 个月检测血清 25 羟维生素 D (25OHD)、雌激素及卵泡刺激素 (FSH) 变化。治疗期间严密监测药物不良反应, 评估药物安全性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.00 软件进行数据分析。所有数据进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 同一患者重复测量的资料采用重复测量方差分析, 采用 LSD 方法进行均数间两两比较; 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基线资料比较 3 组患者的年龄、体重指数、绝经时限等差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	绝经年限 (年)
A 组	40	51.23 ± 8.52	23.23 ± 3.28	6.83 ± 3.18
B 组	40	52.03 ± 7.72	22.98 ± 3.17	6.96 ± 3.45
C 组	40	51.35 ± 8.12	23.41 ± 3.45	6.29 ± 3.21
F 值		0.267	0.345	1.379
P 值		0.766	0.709	0.266

注: A 组: 替勃龙联合唑来膦酸治疗组; B 组: 替勃龙治疗组; C 组: 唑来膦酸治疗组

2.2 3 组治疗前、后 VAS 比较 与治疗前相比, 治疗后 A 组及 C 组腰背部及关节疼痛明显缓解, VAS 明显降低 (P 均 < 0.05)。治疗后不同时间节点 A 组 VAS 均明显低于 B 组 (P 均 < 0.05), 但与 C 组相比, 差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 3 组治疗前、后 BTMs 比较 与治疗前相比, 治疗第 6、12、24 个月 3 组 PINP、β-CTX 及 25OHD 较治疗前均得到明显改善 (P 均 < 0.05); 治疗第 6、12、24 个月 A 组 PINP、β-CTX 降低优于其他两组 (P 均 < 0.05); 且在治疗第 3 个月仅 A 组 β-CTX 水平降低 (P 均 < 0.05); 与同组治疗后 12 个月相比, A 组在治疗后 24 个月 PINP 及 β-CTX 明显降低 (P 均 < 0.05), C 组在治疗后 24 个月 PINP 明显降低 ($P < 0.05$); 与治疗前相比, 治疗后 6、12、24 个月 3 组 25OHD 均明显升高 (P 均 < 0.05), 组间比较差异无统计学意义, 见表 3。

2.4 3 组治疗前、后骨密度变化比较 与治疗前相比, A 组在治疗后 12 个月及 24 个月 L₁₋₄ 骨密度分别上升 (5.82 ± 1.80)%、(10.90 ± 3.43)%; 股骨颈骨密度分别上升 (5.75 ± 1.52)%、(12.03 ± 4.64)%。B 组在治疗后 12 个月及 24 个月 L₁₋₄ 骨密度分别上升 (4.96 ± 1.93)%、(6.32 ± 2.28)%; 股骨颈骨密度分别上升 (4.11 ± 1.61)%、(6.12 ± 2.30)%。C 组在治疗后 12 个月及 24 个月 L₁₋₄ 骨密度分别上升 (4.66 ± 1.62)%、(7.91 ± 3.38)%; 股骨颈骨密度分别上升 (5.35 ± 1.61)%、(9.17 ± 3.30)%。治疗第 12 个月、24 个月 3 组 L₁₋₄ 及右侧股骨颈骨密度值较治疗前均明显增加 (P 均 < 0.05); 治疗第 24 个月 A 组 L₁₋₄ 及右侧股骨颈骨密度值增加优于其他两组 (P 均 < 0.05); 与同组治疗 12 个月相比, 治疗后 24 个月 A 组 L₁₋₄ 及右侧股骨颈骨密度得到进一步提升 (P 均 < 0.05), 见表 4。

2.5 3 组治疗前、后雌激素及 FSH 变化比较 A 组及 B 组治疗后绝经相关症状得到明显缓解, FSH 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。C 组 FSH 水平较治疗前无显著性变化。3 组治疗后雌激素水平均有轻微降低, 但与治疗前相比降幅无显著性差异, 见表 5。

2.6 3 组药物不良反应监测 A 组及 C 组使用唑来膦酸后短暂的类流感症状如一过性发热及肌肉关节疼痛发生率多于 B 组。A 组应用替勃龙后胃肠道不良反应明显多于 C 组 ($P < 0.05$)。A 组总体药物不良反应率高于 B 组及 C 组, 但均为轻微且短暂的药物不良反应, 见表 6。

表 2 3 组治疗前、后 VAS 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 个月	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月	F 值	P 值
A 组	40	6.25 ± 2.11	3.24 ± 0.89 ^b	3.53 ± 0.91 ^b	3.38 ± 0.99 ^b	3.46 ± 1.12 ^b	66.236	0.000
B 组	40	6.17 ± 2.61	5.62 ± 2.32 ^a	5.66 ± 2.64 ^a	5.63 ± 2.33 ^a	5.71 ± 2.54 ^a	0.864	0.416
C 组	40	6.26 ± 1.92	3.82 ± 0.88 ^b	3.65 ± 1.11 ^b	3.47 ± 0.87 ^b	3.44 ± 0.98 ^b	104.766	0.000
F 值		0.188	82.985	74.100	88.817	110.317		
P 值		0.829	0.000	0.000	0.000	0.000		

注:与同期 A 组相比,^a $P < 0.05$;与同组治疗前相比,^b $P < 0.05$;VAS:视觉模拟评分;A 组:替勃龙联合唑来膦酸治疗组;B 组:替勃龙治疗组;C 组:唑来膦酸治疗组

表 3 3 组治疗前、后骨转换标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PINP($\mu\text{g/L}$)					F 值	P 值
		0 个月	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	58.54 ± 11.90	49.45 ± 10.12	43.25 ± 16.52 ^b	38.61 ± 12.10 ^b	30.61 ± 10.10 ^{bc}	52.381	0.000
B 组	40	57.64 ± 7.32	52.12 ± 7.65	48.98 ± 8.10 ^{ab}	45.41 ± 7.88 ^{ab}	44.12 ± 9.12 ^{ab}	15.816	0.000
C 组	40	56.65 ± 7.84	51.45 ± 8.84	47.25 ± 7.12 ^{ab}	46.23 ± 11.12 ^{ab}	42.74 ± 12.30 ^{abc}	14.291	0.000
F 值		0.039	1.320	3.517	88.817	110.317		
P 值		0.962	0.271	0.033	0.000	0.000		

组别	例数	β -CTX($\mu\text{g/L}$)					F 值	P 值
		0 个月	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	0.57 ± 0.22	0.51 ± 0.32 ^b	0.40 ± 0.08 ^b	0.37 ± 0.12 ^b	0.31 ± 0.25 ^{bc}	36.584	0.000
B 组	40	0.59 ± 0.24	0.57 ± 0.26 ^a	0.48 ± 0.36 ^{ab}	0.39 ± 0.06 ^{ab}	0.37 ± 0.20 ^{ab}	41.901	0.000
C 组	40	0.58 ± 0.19	0.53 ± 0.21	0.42 ± 0.21 ^{ab}	0.39 ± 0.22 ^{ab}	0.37 ± 0.19 ^{ab}	35.704	0.000
F 值		0.254	27.560	61.373	5.809	24.491		
P 值		0.298	0.000	0.000	0.004	0.000		

组别	例数	25OHD($\mu\text{g/L}$)				F 值	P 值
		0 个月	6 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	23.36 ± 6.30	28.13 ± 5.32 ^b	29.31 ± 3.34 ^b	31.67 ± 3.25 ^b	65.044	0.000
B 组	40	23.85 ± 5.32	27.56 ± 6.33 ^b	28.62 ± 4.33 ^b	29.82 ± 3.33 ^b	30.266	0.000
C 组	40	23.84 ± 7.25	28.64 ± 5.65 ^b	29.81 ± 3.75 ^b	31.12 ± 3.85 ^b	48.921	0.000
F 值		0.254	0.963	1.178	2.118		
P 值		0.776	0.385	0.311	0.125		

注:与同期 A 组相比,^a $P < 0.05$;与同组治疗前相比,^b $P < 0.05$;与同组治疗后 12 个月相比,^c $P < 0.05$;A 组:替勃龙联合唑来膦酸治疗组;B 组:替勃龙治疗组;C 组:唑来膦酸治疗组;PINP:血清 I 型胶原原 N-端前肽; β -CTX: I 型胶原羧基末端肽片段;25OHD:25 羟维生素 D

表 4 3 组治疗前、后骨密度变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	L_{1-4} (g/cm^2)			F 值	P 值
		0 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	0.806 ± 0.083	0.854 ± 0.069 ^b	0.902 ± 0.089 ^{bc}	48.450	0.000
B 组	40	0.804 ± 0.072	0.843 ± 0.031 ^b	0.855 ± 0.076 ^{ab}	13.445	0.000
C 组	40	0.804 ± 0.069	0.841 ± 0.045 ^b	0.868 ± 0.035 ^{ab}	24.848	0.000
F 值		0.001	3.063	13.958		
P 值		1.000	0.051	0.000		

组别	例数	股骨颈(g/cm^2)			F 值	P 值
		0 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	0.699 ± 0.036	0.740 ± 0.038 ^b	0.790 ± 0.032 ^{bc}	77.314	0.000
B 组	40	0.682 ± 0.045	0.710 ± 0.058 ^b	0.724 ± 0.032 ^{ab}	16.353	0.000
C 组	40	0.676 ± 0.062	0.712 ± 0.048 ^b	0.738 ± 0.038 ^{ab}	30.365	0.000
F 值		0.121	2.478	10.759		
P 值		0.886	0.088	0.000		

注:与同期 A 组相比,^a $P < 0.05$;与同组治疗前相比,^b $P < 0.05$;与同组治疗后 12 个月相比,^c $P < 0.05$;A 组:替勃龙联合唑来膦酸治疗组;B 组:替勃龙治疗组;C 组:唑来膦酸治疗组;L:腰椎

表 5 3 组治疗前、后雌激素及 FSH 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	雌激素 (pmol/L)				F 值	P 值
		0 个月	6 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	372.58 ± 178.32	340.42 ± 88.12	334.42 ± 78.45	329.42 ± 75.69	2.465	0.108
B 组	40	376.12 ± 162.38	320.42 ± 86.45	340.32 ± 76.59	331.21 ± 69.64	3.189	0.062
C 组	40	380.02 ± 170.45	342.32 ± 165.20	335.16 ± 145.63	336.32 ± 140.12	2.937	0.075
F 值		0.318	0.192	1.372	1.663		
P 值		0.729	0.826	0.258	0.194		

组别	例数	FSH (IU/L)				F 值	P 值
		0 个月	6 个月	12 个月	24 个月		
A 组	40	62.17 ± 35.12	32.12 ± 18.45 ^b	30.45 ± 16.12 ^b	32.43 ± 17.32 ^b	43.097	0.000
B 组	40	65.45 ± 31.10	29.45 ± 15.45 ^b	30.81 ± 13.28 ^b	33.12 ± 1.32 ^b	52.818	0.000
C 组	40	67.38 ± 33.51	71.12 ± 30.12 ^a	76.28 ± 29.12 ^a	78.18 ± 31.26 ^a	3.518	0.052
F 值		0.492	84.408	103.341	101.684		
P 值		0.613	0.000	0.000	0.000		

注:与同期 A 组相比,^a $P < 0.05$;与同组治疗前相比,^b $P < 0.05$;A 组:替勃龙联合唑来膦酸治疗组;B 组:替勃龙治疗组;C 组:唑来膦酸治疗组;FSH:卵泡刺激素;绝经后女性激素正常参考值范围:雌激素 (18.4 ~ 505.0 pmol/L);FSH (25.8 ~ 134.8 IU/L)

 表 6 3 组药物不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	发热	肌肉关节疼痛	阴道出血	胃肠道不适	头痛	下肢静脉血栓	总不良反应率
A 组	40	3(7.5)	2(5.0)	2(5.0)	8(20.0)	6(15.0)	0	13(32.5)
B 组	40	0	0	1(2.5)	6(17.5)	5(12.5)	0	10(25.0)
C 组	40	3(7.5)	3(7.5)	0	1 ^a (2.5)	1(2.5)	0	7 ^a (17.5)
χ^2 值		3.158	2.922	0.346	6.202	3.889		25.048
P 值		0.076	0.232	0.556	0.045	0.143		0.000

注:与 A 组相比,^a $P < 0.05$;A 组:替勃龙联合唑来膦酸治疗组;B 组:替勃龙治疗组;C 组:唑来膦酸治疗组

3 讨论

PMOP 主要是由于雌激素水平急剧降低导致。雌激素与雌激素受体结合后,直接发挥对破骨细胞及成骨细胞的代谢调节作用,同时雌激素也可通过调节免疫细胞及细胞因子等发挥间接的骨代谢调节作用^[3-4]。早有研究证实,破骨细胞为雌激素作用的直接靶点^[5]。雌激素与其受体结合后,阻碍细胞核因子- κ B 受体活化因子 (RANK) 配体/巨噬细胞集落刺激因子诱导蛋白-1 依赖性的活化剂的转录,抑制 RANK 诱导的破骨细胞分化,从而发挥促进破骨细胞凋亡、抑制破骨细胞分化等作用^[6-7]。同时雌激素通过改变转录因子的活性,抑制成骨细胞凋亡,增加成骨细胞存活时间及其活性^[8-9],或者抑制氧化应激反应,降低核因子- κ B 活性,促进骨的生成^[10]。绝经后雌激素水平急剧降低,雌激素对破骨细胞的抑制作用减弱,导致骨吸收作用增强,绝经后虽然成骨细胞介导的骨形成亦有增加,但不足以代偿过度的骨吸收,从而导致高转换型骨质疏松症的发生。其次,雌激素的减少可降低骨骼对力学刺激的敏感性,导致骨骼废用性丢失的发生^[11]。20 世纪 80 年代,临床就已经证实雌激素替代治疗能改善绝经后妇女的骨质疏松症^[12]。近年来也有相继研究再次证实雌激素在 PMOP 中的临床应用价值^[13-14]。

替勃龙是一种人工合成的具有组织选择性的雌

激素活性调节剂,化学名称为 7-甲基异炔诺酮,可显著抑制垂体 FSH 的释放,具有弱雌激素、孕激素作用,因此对子宫内膜的刺激作用小。替勃龙在体内主要与雌激素受体结合,发挥雌激素的促进骨形成和抑制骨吸收的生物学效应。一项针对替勃龙用于骨折长期干预的 LIFT 研究结果显示,替勃龙 1.25 mg qd 不仅可显著增加椎体及股骨颈的骨密度,还可降低近 50% 的椎体骨折风险^[15]。本研究观察到,使用替勃龙治疗后,患者绝经相关症状得到明显缓解,同时 BTMs 及骨密度均得到改善。

唑来膦酸是目前最高效的第 3 代双膦酸类药物,通过抑制破骨细胞的功能,降低骨转化率,从而加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度,降低发生椎体、非椎体和髌部骨折的风险,并提高患者骨密度^[16-17]。临床常用的双膦酸盐制剂包括口服阿仑膦酸钠及静脉滴注唑来膦酸等。其中唑来膦酸以其较少的胃肠道不良反应及每年一次静脉滴注的给药方式到临床推广应用。

本研究结果显示,与治疗前相比,A 组与 C 组在治疗后临床疼痛症状能有效缓解,VAS 明显降低,A 组临床症状缓解率优于 B 组,但与 C 组相比无显著性差异。唑来膦酸静脉滴注当日曾予以塞来昔布 0.2 mg 治疗 1 次,随后 3 个月才进行 VAS,而塞来昔布有效半衰期为 11 h,故可完全排除非甾体

解热镇痛药物对 VAS 的影响。采用 P1NP 及 β -CTX 分别代表骨形成及骨吸收指标,结果显示与治疗前相比,治疗后第 6、12、24 个月 3 组 P1NP 及 β -CTX 较治疗前均得到明显改善;治疗第 6、12、24 个月 A 组的 P1NP、 β -CTX 水平降低优于其他两组;与同组治疗后 12 个月相比,替勃龙联合唑来膦酸治疗后 24 个月 P1NP 及 β -CTX 明显降低, C 组在治疗后 24 个月 P1NP 明显降低 ($P < 0.05$);且笔者发现在治疗第 3 个月仅 A 组能显著改善 PMOP 患者 β -CTX 水平。赵光等^[18]研究也显示,替勃龙 2.5 mg qd 治疗 PMOP 后 3 个月 I 型胶原交联 C 端肽也未见明显降低,至治疗后 6 个月 I 型胶原交联 C 端肽才出现明显降低。苏凡等^[19]研究显示,替勃龙 2.5 mg qd 治疗后 1 年,血清 β -CTX 水平明显降低,但阿仑膦酸钠治疗组血清 β -CTX 降低幅度优于替勃龙单药治疗组。推测 A 组优先出现治疗后 β -CTX 水平降低的原因可能是由于唑来膦酸与替勃龙均属于骨吸收抑制剂,显著抑制破骨细胞活性,药物联合应用增强疗效,故在治疗早期 β -CTX 水平即出现明显降低。与治疗前相比,治疗后 3 组 25OHD 水平均明显升高,考虑与长期接受骨化三醇治疗相关。3 组治疗后骨密度均得到不同程度提升,替勃龙联合唑来膦酸治疗后 24 个月 L_{1-4} 及股骨颈骨密度分别上升 (10.90 ± 3.43)% 及 (12.03 ± 4.64)%, 骨密度增加明显优于其他两组;与治疗后 12 个月相比,替勃龙联合唑来膦酸治疗后 24 个月 L_{1-4} 及右侧股骨颈骨密度得到进一步提升;但替勃龙与唑来膦酸治疗组相比,骨密度改善无显著性差异。已有研究发现,替勃龙 2.5 mg qd 治疗 1 年后 L_{1-4} 及股骨颈骨密度得到明显改善^[18-19]。张秀珍等^[20]应用替勃龙 1.25 mg qd 治疗 PMOP 患者 48 周后,腰椎骨密度增幅为 3.65%,但尚未有关于替勃龙联合唑来膦酸治疗 PMOP 患者 2 年的相关数据报道。POMP 患者接受替勃龙治疗后显著缓解绝经相关症状,降低体内 FSH 水平,但使用替勃龙对患者体内雌激素水平的影响结论尚不统一。有研究显示,替勃龙能显著升高患者体内雌激素水平^[20]。也有研究显示,替勃龙显著降低患者体内雌激素水平^[19]。本研究观察到替勃龙治疗后 PMOP 患者雌激素水平轻微降低,考虑与年龄增长及 FSH 水平降低相关。药物不良反应监测提示,替勃龙联合唑来膦酸治疗组药物不良反应发生率高于其他 2 组,但 3 组药物不良反应均轻微,无严重的停药性不良反应事件发生。其中接受替勃龙治疗的 3 位患者曾发生一过性阴道出血,在排除子宫内膜病变且替

勃龙减至 1.25 mg qd 后,未再发生阴道出血。观察及治疗期间,所有入组接受抗骨质疏松药物治疗的 PMOP 患者无一例脆性骨折发生。

同其他慢性疾病一样,骨质疏松症不仅需要长期、个体化的药物治疗,必要时可考虑药物联合或序贯治疗。所有抗骨质疏松药物治疗应至少 1 年,通常钙与维生素 D 制剂作为基础药物治疗,可与其他抗骨质疏松药物联用。虽然不建议联合相同作用机制的药物,但 PMOP 患者可考虑激素替代与双膦酸盐短期联合使用^[21]。然而指南未对抗骨质疏松药物联合应用的疗程做具体要求。在绝经 10 年之内或 60 岁之前即激素治疗“窗口期”,予以激素补充治疗将会对骨骼、心血管和神经系统产生长期保护作用^[22]。因此可对有绝经相关症状的 45~60 岁 PMOP 患者予以替勃龙联合唑来膦酸治疗,由于多数患者停用替勃龙治疗后绝经相关症状复发,且经临床严密观察无严重的药物不良反应事件发生,考虑患者接受替勃龙与唑来膦酸治疗后受益远大于联合用药风险,故药物联合治疗应坚持 2 年。研究结果显示,联合药物治疗不仅能显著提升 PMOP 患者骨密度,而且能有效缓解绝经期相关症状,与同组治疗后 12 个月及其他两组比较,替勃龙与唑来膦酸联合治疗后 24 个月,PMOP 患者的 BTMs 及骨密度得到明显改善,且治疗期间无严重的药物不良反应事件发生。在随后研究中笔者将停止替勃龙治疗,继续唑来膦酸治疗 1 年,并持续观察 PMOP 患者 BTMs 及骨密度的变化,追踪患者有无脆性骨折的发生,为临床 PMOP 的抗骨质疏松药物联合治疗提供更多依据。

参 考 文 献

- [1] Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? [J]. J Bone Miner Res, 1992, 7 (9): 1005-1010. DOI: 10. 1002/jbmr. 5650070902.
- [2] Cauley JA. The determinants of fracture in men [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2002, 2 (3): 220-221.
- [3] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton [J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23 (11): 576-581. DOI: 10. 1016/j. tem. 2012. 03. 008.
- [4] Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual [J]. J Clin Invest, 2013, 123 (1): 394-404. DOI: 10. 1172/ JCI65910.
- [5] Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, et al. Avian osteoclasts as estrogen target cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88 (15): 6613-6617.

- [39] Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, et al. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample[J]. *Chest*, 2012, 142 (4): 935-942. DOI: 10.1378/chest.11-1844.
- [40] Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, et al. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycaemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (2): 355-363. DOI: 10.2337/dc13-0933.
- [41] Aron-Wisniewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (1): 225-233. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.022.
- [42] Nilsson PM, Rööst M, Engström G, et al. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (10): 2464-2469.
- [43] Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, et al. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study[J]. *BMC Public Health*, 2007, 7:1-9. DOI: 10.1186/1471-2458-7-129.
- [44] McHill AW, Wright KP Jr. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease[J]. *Obes Rev*, 2017, 18 (Suppl 1):15-24. DOI:10.1111/obr.12503.
- [45] Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A, et al. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 114(2):E50-E52.
- [46] Tang Y, Meng L, Li D, et al. Interaction of sleep quality and sleep duration on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin Med J*, 2014, 127(20):3543-3547.
- [47] Cho EH, Lee H, Ryu OH, et al. Sleep disturbances and glucoregulation in patients with type 2 diabetes[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(2): 243-247. DOI:10.3346/jkms.2014.29.2.243.
- (收稿日期:2018-07-02)
(本文编辑:刘欣)

(上接第 82 页)

- [6] Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, et al. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97 (14): 7829-7834. DOI: 10.1073/pnas.130200197.
- [7] Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (12): 8836-8840. DOI: 10.1074/jbc.M010764200.
- [8] Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, et al. Nongenotropic, sex-non-specific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity[J]. *Cell*, 2001, 104 (5): 719-730.
- [9] Kousteni S, Han L, Chen JR, et al. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (11): 1651-1664. DOI:10.1172/JCI17261.
- [10] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (37): 27285-27297. DOI: 10.1074/jbc.M702810200.
- [11] Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF-kB signaling pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46 (12): 1024-1033. DOI:10.1093/abbs/gmu103.
- [12] Nachtigall LE, 李守柔. 雌激素替代疗法与骨质疏松症的关系[J]. *国外医学(老年医学分册)*, 1980, (2): 25-27.
- [13] 王峰, 李振武, 吴锐峰, 等. 雌激素 + 黄体素联合常规方案治疗女性绝经后骨质疏松整的效果观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(2): 237-239. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.
- [14] 黎涛. 雌激素联合抗骨质疏松药物治疗绝经后妇女骨质疏松症 75 例临床疗效分析[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(24): 54-56.
- [15] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (7): 697-708. DOI:10.1056/NEJMoa0800743.
- [16] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (18): 1809-1822. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.
- [17] Chao M, Hua Q, Yingfeng Z, et al. Study on the role of zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis women[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(6): 1381138-1381144.
- [18] 赵光, 杨艳萍, 沈霖. 替勃龙对绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢指标的影响[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2012, 5 (1): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2012.01.004.
- [19] 苏凡, 林静霞, 吴利秋, 等. 阿仑膦酸钠与激素替代疗法治疗骨质疏松症的比较[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(46): 6893-6898. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.46.007.
- [20] 张秀珍, 宋利格, 李红, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨密度、细胞因子及骨代谢指标的影响[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(7): 565-568.
- [21] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
- [22] 中华医学会妇产科学会绝经学组. 绝经期激素管理与激素补充治疗临床应用指南(2012 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48 (10): 795-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.10.018.
- (收稿日期:2018-11-07)
(本文编辑:饶颖)